

Aus dem Laboratorium der Chirurgischen Klinik
(Prof. Dr. G. Hegemann) und der Urologischen
Abteilung (Prof. Dr. A. Sigel) der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

**DIE KONZENTRATION VON MINERALSTOFFEN UND
ELEKTROLYTEN IM SERUM VOR UND NACH
OPERATIVER SCHILDDRÜSENBEHANDLUNG**

**Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg**

**vorgelegt von
Ursula Koch
aus Regensburg**

1974

Aus dem Laboratorium der Chirurgischen Klinik
(Prof. Dr. G. Hegemann) und der Urologischen
Abteilung (Prof. Dr. A. Sigel) der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

DIE KONZENTRATION VON MINERALSTOFFEN UND
ELEKTROLYTEN IM SERUM VOR UND NACH
OPERATIVER SCHILDDRÜSENBEHANDLUNG

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Ursula Koch
aus Regensburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. L. Demling

Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. P. O. Schwille

Korreferent: Prof. Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Februar 1974

Ich danke Herrn Dr. Dr. P. O. Schulle für die Überlassung
des Themas und für die jederzeit gewährte Hilfe.

INHALSÜBERSICHT

	Seite
I. Einführung.....	1
II. Problemstellung.....	3
III. Material.....	4
IV. Methoden.....	10
V. Ergebnisse.....	13
VI. Diskussion.....	17
VII. Zusammenfassung.....	22
VIII. Literaturverzeichnis.....	24



I. EINLEITUNG

Obwohl die Pathophysiologie der Schilddrüsenerkrankungen weitgehend untersucht ist, sind insbesondere Folgezustände chirurgischer Eingriffe an diesem endokrinen Organ wenig studiert worden. Dies hat mehrere Gründe: Beim hochstehenden Säugetier und Menschen repräsentiert das Organ Schilddrüse nicht nur eine, sondern zwei endokrine Drüsen. Während die eigentliche Schilddrüse jodhaltige Hormone synthetisiert und liberiert, bildet die andere, das sogenannte C-Zellsystem, Calcitonin. Phylogenetisch ist letzteres aus dem Material der embryonalen Neuralleiste entstanden, später im oberen Anteil der vierten Schlundtasche angesiedelt worden und mit der Entwicklung einer aufrechten Körperhaltung bei Primaten und Mensch in disseminierter Form in die Schilddrüse eingesproßt. Bei phylogenetisch niedriger stehenden Spezies (Sauropsiden, Amphibien) repräsentiert das C-Zellsystem noch eine eigene endokrine Drüse, das sogenannte Ultimobranchialorgan, das bei Fischen leicht lokalisierbar ist (Salm).

Aus dieser biologischen Dualität ergeben sich für die Schilddrüsenerkrankungen des Menschen allgemein erhebliche Konsequenzen: Sowohl Stoffwechselprinzip (Jodhormone), als auch Mineralstoffwechselprinzip (hypocalcämische Calcitoninwirkung) müssen in diagnostische und therapeutische Überlegungen einbezogen werden. Überraschenderweise wurde dem Calcitonin beim Menschen bisher wenig Beachtung geschenkt, hauptsächlich infolge mangelhafter Nachweisbarkeit des Hormons.

Die radioimmunologische Testmethode beschränkt sich auf nicht menschliches Calcitonin (Schaf, Rind, Ziege, Schwein). In Bälde ist zu erwarten, daß die Synthese menschlichen Calcitonins auch die Produktion spezifischer Antikörper und damit den Aufbau eines Testprinzips erlaubt.

Experimentell konnte nachgewiesen werden, daß Calcitonin-ausfall eine verschlechterte Calciumtoleranz gegenüber exogener Zufuhr nach sich zieht (1). Zwar gab es vereinzelte Hinweise dafür, daß auch beim Menschen nach Schilddrüsen-entfernung eine relative Calciumintoleranz auftritt (2); verbindliche Aussagen gibt es jedoch nicht. Außerdem existieren indirekte Hinweise für eine Beteiligung der Jodhormone (Thyroxin = T_4 , Trijodthyronin = T_3) an der Calciumhomöostase (3, 4). Aber aussagekräftige Experimente, bzw. klinische Zustände, die diese Vermutung sichern könnten, gibt es ebenfalls bisher nicht.

II. PROBLEMSTELLUNG

1. Wie verhalten sich die Serumelektrolyte (Na, K, Cl, HCO_3 , Ca, Mg), das Gesamteiweiß und das anorganische Phosphat prä- und postoperativ?
2. Läßt sich nach Korrektur auf einheitliches Serumprotein, d. h. Ausschaltung der Assoziationsbindung zwischen Calcium und Protein (Ultrafiltration) eine Hypercalciämie infolge C-Zellausfalls objektivieren?
3. In einer Voruntersuchung zeigte sich, daß T_4 durch Mineralien (Calcium, Magnesium) und möglicherweise Parathormon beeinflusst wird. Wir haben deshalb T_4 in Abhängigkeit von unterschiedlich hoher Zugabe von Calciumgluconat, Calciumchlorid, EDTA und Parathormon zu Poolseren bestimmt.

III. MATERIAL

Auf Grund der in der Einführung erläuterten Fragestellung suchten wir aus dem Archiv der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen Krankenblätter von Patienten aus, die wegen einer gut- oder bösartigen Schilddrüsenerkrankung in stationärer Behandlung waren. Die Auswahl erfolgte nach der Vollständigkeit der präoperativen Serumelektrolytwerte. Von den gutartigen Schilddrüsenerkrankungen wählten wir 213 Patienten aus, die in den Jahren 1967-1971 subtotal strumektomiert worden waren.

Die Stoffwechsellage war bei den Patienten laut Angabe im Krankenblatt zur Zeit der Klinikaufnahme:

euthyreot, n = 184

hyperthyreot, n = 28

hypothyreot, n = 1

Von den bösartigen Schilddrüsenerkrankungen wurden wegen der geringen Anzahl alle 67 Patienten der Jahre 1964-1971 erfaßt, soweit ein Krankenblatt vorhanden war. Nur ein Teil dieser Patienten war operiert, ein anderer Teil bestrahlt worden; der Rest wurde aus verschiedenen Gründen (meist Inoperabilität) nur palliativ behandelt.

Von diesen 67 Patienten lebten, soweit aus der Tumorkartei der Klinik ersichtlich war, 1973 noch 16 Leute. Davon waren 15 total, bzw. subtotal strumektomiert worden; ein Patient wurde bestrahlt.

Tabelle 1: Die Patienten mit bösartigen Schilddrüsenerkrankungen (1964-1971)

Jahr des Klinikaufenthalts	Anzahl der Patienten	Anzahl der 1973 noch lebenden P.
1964	13	5
1965	9	0
1966	6	1
1967	9	4
1968	11	3
1969	6	0
1970	6	0
1971	<u>7</u>	<u>3</u>
	67	16

Die histologischen Diagnosen der Patientengruppen sind aus den unten angeführten Tabellen ersichtlich.

Tabelle 2: Die gutartigen Schilddrüsenerkrankungen (n = 213)

Prozent	Anzahl	Typ
29,10 %	62	Struma nodosa
36,15 %	77	Struma colloides nodosa
1,87 %	4	Struma diffusa
5,1 %	11	Struma colloides diffusa
19,24 %	41	Adenom
5,16 %	11	Struma basedowiana
0,47 %	1	Struma fibrosa
0,47 %	1	Struma proliferans
2,30 %	5	Toxisches Adenom
99,92 %	213	

Tabelle 3: Die bösartigen Tumoren der Schilddrüse (n = 67) aus den Jahren 1964 - 1971

Typ	Gesamt	†
A. Differenzierte Carcinome		
Follikuläres Carcinom	18	13
Papilläres Carcinom	12	4
Adenom (trabekulär, onkozytär)	5	3
Hochdifferenzierte struma	1	1
B. Wenig differenzierte Carcinome		
Anaplastisches entdiff. Carcinom	10	10
Kleinzelliges Carcinom	1	1
Riesenzelliges Carcinom	2	2
Spindelzelliges Carcinom	2	2
Polymorphzelliges Carcinom	2	2
Solides medulläres Carcinom	6	6
Hellzelliges Carcinom	1	1
Pflasterzellcarcinom	1	1
C. Sarkome		
Malignes Mämangioendotheliom	2	2
Lymphosarkom	1	0
Retothelsarkom	2	2
Sarkom	1	1
Keine Histologie	7	7

Untersuchte Patienten:

A. Benigne Erkrankungen

Zur postoperativen Untersuchung (Zeitraum: 3. Quartal 1972 - 1. Quartal 1973) wurden aus der Gruppe der gutartigen Schilddrüsenerkrankungen 54 Patienten mit nahezu vollständigem Elektrolytstatus (Serum) einbestellt.

Davon waren präoperativ:

euthyreot, n = 42

hyperthyreot, n = 12

B. Tumorerkrankungen

Von den Anfang 1973 noch lebenden 16 Patienten mit bösartigen Schilddrüsenerkrankungen kamen 11 zur Untersuchung. In einer Parallelstudie wurde Gesamt- und freies Thyroxin im Serum untersucht (G. Koch).

Die folgende Aufstellung zeigt die Art des therapeutischen Vorgehens:

totale Strumektomie beidseits, n = 4

subtotale Strumektomie, n = 6

Bestrahlung, n = 1

C. Gruppierung nach eingenommenen Medikamenten zum Zeitpunkt der Untersuchung

Siehe Tabelle 4.

Tabelle 4: Die Medikamente der Schilddrüsenpatienten.

Warenzeichen	Zusammensetzung	präop. euthyreot	präop. hyperth.	Ca
Novothyral	20 μg T_3 + 100 μg T_4	21	4	3
Thyreomack	Schilddrüsenextrakt	10	2	2
Thybon	reines T_3	1	1	1
Thyroxin	reines T_4	2		
Thyreoidin	Schilddrüsenextrakt	1		1
Thyreogutt	Leonurus 90 %		1	
	Lycopus 10 %			
keine Med.		7	4	4

IV. METHODEN

A. Klinische Gruppeneinteilung

1. Euthyreote Patienten:

- a) Einnahme der Schilddrüsenmedikamente am Untersuchungstag (Gruppe 3)
- b) Absetzen der Schilddrüsenmedikamente 10 Tage vor der Untersuchung (Gruppe 1)

2. Hyperthyreote Patienten: Absetzen der Schilddrüsenmedikamente 10 Tage vor der Untersuchung (Gruppe 2)

3. Malignompatienten: Einnahme der Schilddrüsenmedikamente am Untersuchungstag (Gruppe 4)

4. Keine Einnahme von Medikamenten über einen Zeitraum von mehr als 2 Monaten (unabhängig von der präoperativen Stoffwechsellage) (Gruppe 5)

B. Analytische Bestimmungen

1. Elektrolyte und Mineralien:

Die präoperativen Elektrolytwerte (Na, K, Cl, HCO_3 , Ca), Gesamtprotein/Albumin und anorganisches Phosphat sind ausschließlich Auto-Analyzer-Befunde (12-Kanal-System, SMA-200). Postoperativ wurde Ca komplexometrisch (7), Mg durch Atom-Absorptions-Photometrie, PMQ-2II (8), P_i kolorimetrisch (9) erfaßt. Ultrafiltriert wurde in Anlehnung an Putman (10).

Gesamtcalcium (Ca_t) wurde in den graphischen Darstellungen als Absolutwert und als Relativwert (bezogen auf 7.4 g/100 ml TP, bzw. 4.0 g/100 ml Albumin) auf-

geführt.

2. Das Gesamtthyroxin:

Die Methode zur Bestimmung des Thyroxins im Serum beruht auf dem Prinzip der konkurrierenden Eiweißbindungsanalyse. Es handelt sich um eine Konkurrenz um die freien Bindungsstellen an einem thyroxinbindenden Globulin zwischen Serumthyroxin (0.5 ml Serum) und ^{125}J -Thyroxin. Wir benutzten als Arbeitslösung eine Lösung von α -Globulin (Cohn-Fraktion IV, Fa. Koch-Light-Laboratories, Colnbrook-Bucks-England) und ^{125}J -Thyroxin (Amersham-Buchler, Braunschweig). Die Abtrennung des nicht gebundenen T_4 erfolgte mit einem Ionenaustauschharz (Dowex[®], Type 1 x 8, mesh: 100-200, Fa. SERVA, Heidelberg). Um eine Eichkurve zu erstellen, verwendeten wir eine Eichlösung mit bekanntem Thyroxingehalt (6).

Die Präzision der T_4 -Bestimmung (Empfindlichkeit, Reproduzierbarkeit, Wiederholbarkeit) und die Richtigkeit wurden bereits von Hahn (5) erarbeitet. Dabei ergab sich zwischen 4.9 - 7.5 $\mu\text{g}/100\text{ ml T}_4$ eine 1-fach Standardabweichung von ± 0.44 ($n = 47$); zwischen 8.1 - 11.1 $\mu\text{g}/100\text{ ml T}_4$ eine 1-fach Standardabweichung von ± 0.65 ($n = 63$). Im Konzentrationsbereich 1 - 20 $\mu\text{g}/100\text{ ml T}_4$ bestehen lineare Wiederfindungswerte ($r = 0.996$). Die analytische Methode der T_4 -Bestimmung ist damit als verlässlich und für T_4 spezifisch ausgewiesen.

C. Statistische Berechnungen

Da alle Serumwerte dieser Untersuchung einer Normalver-

teilung folgen (einfacher Kolmogorow-Smirnow-Test), ließen sich die Daten über den gepaarten und ungepaarten t-Test (Student) verrechnen. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde eine Grenze von 5 % angenommen.

V. ERGEBNISSE

1. Serumelektrolyte, Gesamteiweiß, Albumin, Globulin und das anorganische Phosphat:

Für den prä- und postoperativen Vergleich konnte die Gruppe 4 (Patienten mit bösartigen Tumoren) nicht herangezogen werden, da nicht genügend präoperative Werte vorhanden waren.

Wir verglichen von den Elektrolytwerten Na, K, Cl und HCO_3 prä- und postoperativ (Tabelle 5) in den verschiedenen Gruppen. Für Na, K und Cl ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, mit einer Ausnahme: Bei Serumchlorid in der Gruppe 3 (euthyreote Patienten mit Medikamenteneinnahme am Untersuchungstag) war zwischen prä- und postoperativ ein Unterschied festzustellen (107 ± 3.6 bis 102 ± 3.9 ; $p < 0.005$).

Bei den Bikarbonatwerten ergab sich in allen Gruppen ein Abfall der postoperativen Werte; dieser Abfall war signifikant in den Gruppen 1, 2 und 3 (Tabelle 5).

Das Gesamteiweiß (TP) aller Gruppen lag postoperativ signifikant höher (durchschnittlich um 0.47 g/100 ml). Der postoperative Anstieg des TP in jeder Gruppe ergibt sich aus dem Anstieg des Globulins, während Albumin in jeder Gruppe, mit Ausnahme der Gruppe 2, signifikant abfiel (durchschnittlich um 0.75 g/100 ml). Somit ist die Erhöhung des Gesamteiweißes allein auf die Zunahme des Globulins zurückzuführen (Tabelle 6).

Zu den Tabellen 5, 6, 7 und 8:

- 1: vormals euthyreote Patienten (Medikamente 10 Tage vor der Untersuchung abgesetzt)
- 2: vormals hyperthyreote Patienten (Medikamente 10 Tage vor der Untersuchung abgesetzt)
- 3: vormals euthyreote Patienten (Einnahme des Medikaments am Untersuchungstag)
- 4: Patienten mit Schilddrüsenmalignomen (Einnahme des Medikaments am Untersuchungstag)
- 5: keine Medikamenteneinnahme seit mehr als 2 Monaten (unabhängig von der präoperativen Stoffwechsellage)

Tabelle 5: Elektrolyte im Serum (jeweils mval/l) vor und nach operativer Schilddrüsenbehandlung (subtotale Strumektomie).
Mittelwerte $\pm$ 1 SD. (): Anzahl der Patienten.

	Na	K	Cl	HCO ₃
1	prä 144 $\pm$ 3.9 (22)	4.50 $\pm$ 0.47 (22)	106 $\pm$ 3.8 (22)	24.9 $\pm$ 2.4 (12)
	post 147 $\pm$ 4.8 (22)	4.55 $\pm$ 0.50 (22)	107 $\pm$ 3.5 (22)	21.3 $\pm$ 1.7 (22)
				p < 0.001
2	prä 146 $\pm$ 4.3 (8)	4.47 $\pm$ 0.42 (8)	106 $\pm$ 2.4 (8)	22.7 $\pm$ 1.6 (8)
	post 145 $\pm$ 2.4 (8)	4.57 $\pm$ 0.43 (8)	106 $\pm$ 2.9 (8)	19.4 $\pm$ 1.8 (8)
				p < 0.005
3	prä 144 $\pm$ 1.7 (12)	4.45 $\pm$ 0.30 (12)	107 $\pm$ 3.6 (12)	24.4 $\pm$ 2.6 (10)
	post 142 $\pm$ 3.2 (12)	4.52 $\pm$ 0.40 (12)	102 $\pm$ 3.9 (12)	21.4 $\pm$ 2.9 (12)
				p < 0.005 p < 0.02
4	prä ---	---	---	---
	post 145 $\pm$ 3.0 (7)	4.40 $\pm$ 0.30 (7)	105 $\pm$ 1.9 (7)	18.9 $\pm$ 1.9 (7)
5	prä 145 $\pm$ 3.4 (13)	4.33 $\pm$ 0.48 (13)	105 $\pm$ 4.0 (13)	24.4 $\pm$ 4.7 (11)
	post 146 $\pm$ 3.7 (16)	4.41 $\pm$ 0.33 (16)	105 $\pm$ 4.0 (16)	22.1 $\pm$ 2.8 (15)
				n. s.

Tabelle 6: Gesamteiweiß (TP), Albumin und Globulin (jeweils g/100 ml im Serum vor und nach operativer Schilddrüsenbehandlung (subtotale Strumektomie). Mittelwerte $\pm$ 1 SD.
(): Anzahl der Patienten.

	TP	Albumin	Globulin
1 prä	6.94 $\pm$ 0.64 (14)	4.14 $\pm$ 0.60 (20)	3.03 $\pm$ 0.64 (13)
	p < 0.05	p < 0.005	p < 0.001
post	7.34 $\pm$ 0.50 (22)	3.60 $\pm$ 0.40 (22)	3.72 $\pm$ 0.33 (22)
2 prä	6.98 $\pm$ 0.36 (6)	3.85 $\pm$ 0.47 (4)	3.07 $\pm$ 0.38 (4)
	p < 0.05	n. s.	p < 0.02
post	7.42 $\pm$ 0.47 (8)	3.57 $\pm$ 0.26 (8)	3.80 $\pm$ 0.46 (8)
3 prä	7.21 $\pm$ 0.52 (12)	4.22 $\pm$ 0.33 (10)	3.00 $\pm$ 0.54 (10)
	p < 0.02	p < 0.005	p < 0.001
post	7.68 $\pm$ 0.37 (12)	3.82 $\pm$ 0.24 (12)	3.83 $\pm$ 0.44 (12)
4 prä	---	---	---
post	7.85 $\pm$ 0.41 (7)	3.88 $\pm$ 0.22 (7)	3.97 $\pm$ 0.37 (7)
5 prä	6.94 $\pm$ 0.86 (10)	3.85 $\pm$ 0.33 (10)	3.26 $\pm$ 0.64 (8)
	p < 0.05	p < 0.005	p < 0.01
post	7.49 $\pm$ 0.60 (16)	3.50 $\pm$ 0.24 (16)	3.99 $\pm$ 0.55 (16)

Die postoperativen Werte des anorganischen Phosphats pendelten sich auf ähnliche Mittelwerte ein. Die Gruppe 4 der Malignome muß man dabei ausklammern, da erstens das Alter der Patienten (4 Kinder und Jugendliche), und zweitens nicht bekannte Metastasen eventuell die Werte für einen Vergleich unbrauchbar machen.

Die hyperthyreoten Patienten, die vor der Operation gering erhöhte Phosphatwerte hatten (3.72 ± 0.44), wiesen postoperativ fast keinen Unterschied zu den anderen Gruppen mehr auf (Tabelle 7).

2. Serumcalcium und -magnesium:

Das methodische Prinzip der Calciumbestimmung mittels Auto-Analyzer (präoperative Werte) gestattet m. E. den Vergleich mit komplexometrisch gewonnenen Werten. In Abb. 1 (oberer Teil) werden die präoperativen Werte (aktuelle und auf Gesamtprotein korrigierte) den postoperativen gegenübergestellt. In Gruppe 2 (präoperativ hyperthyreot, Medikamente 10 Tage abgesetzt) findet sich ein operationsbedingter Calciumabfall dann, wenn nur die korrigierten Werte verglichen werden. In den übrigen Gruppen besteht eine gleiche Tendenz, jedoch ohne signifikante Unterschiede. Setzt man die nicht korrigierten Werte und ihre Beeinflussung durch den operativen Eingriff zueinander in Beziehung, stellt man in Gruppe 3 (präoperativ euthyreot, Medikamente am Untersuchungstag eingenommen) einen geringen mittleren Calciumanstieg fest. Der Anstieg der Globulinen nach der Operation war ebenfalls in Gruppe 3 am größten (Tabelle 6).

In Übereinstimmung mit der experimentell belegten Annahme

Tabelle 7: Das anorganische Phosphat im Serum (P_i mg/100 ml)
vor und nach operativer Schilddrüsenbehandlung
(subtotale Strumektomie). Mittelwerte $\pm$ 1 SD.
(): Anzahl der Patienten.

		P_i
1	prä	3.27 ± 0.66 (18)
	post	3.42 ± 0.71 (22)
2	prä	3.72 ± 0.44 (8)
	post	3.24 ± 0.70 (8)
3	prä	3.08 ± 0.41 (8)
	post	3.10 ± 0.31 (12)
4	prä	---
	post	4.13 ± 0.90 (7)
5	prä	3.10 ± 0.72 (12)
	post	3.35 ± 0.37 (16)

(11), daß Serumalbumin als wichtigster Ligand für die Assoziationsbindung zwischen Protein und Calcium zu betrachten ist, demonstriert Abb. 1 (unterer Teil) den Vergleich der Calciumwerte zwischen prä- und postoperativ unter Berücksichtigung eines mittleren Albumingehalts von 4.0 g/100 ml. Als Folgeerscheinung des durch die Operation bedingten Albuminabfalls (Tabelle 6) in allen Gruppen kommt es postoperativ zu einem relativen Calciumanstieg, der in den Gruppen 1 und 3 deutlich signifikant wird ($p < 0.05$, bzw. $p < 0.005$) (Tabelle 8).

Die postoperative Magnesiumkonzentration im Serum liegt in allen Gruppen im Normbereich (7, 13). Das gleiche gilt für die absolute Konzentration von ultrafiltrierbarem Magnesium und für auf Serumwasser korrigiertes ultrafiltrierbares Magnesium. Die Relativprozente decken sich mit denen von klinisch Gesunden in einer unserer früheren Studien (7).

Zwischen T_4 und Gesamtmagnesium, bzw. ultrafiltrierbarem Magnesium besteht eine schwache positive Relation, wenn unabhängig von der Gruppierung der Einzelpatienten (Gruppen 1 - 5) T_4 -Werte $> 9.0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ in die Prüfung einbezogen werden (Abb. 2).

3. Beeinflussung der T_4 -Konzentration durch in vitro-Zugabe von Calcium, EDTA und Parathormon:

Die Zugabeversuche von Calcium erstreckten sich über einen pathophysiologisch (bis 20 mg/100 ml) und toxikologisch (bis 50 mg/100 ml) interessanten Bereich, während für Parathormon ein weiter Konzentrationsbereich gewählt wurde. EDTA-Infu-

Tabelle 8: Magnesium im Serum (Mg_S), Magnesium im Ultrafiltrat (Mg_U), Magnesium im Ultrafiltrat, korrigiert auf Serumwasser, (jeweils mg/100 ml) und Relativprozente nach operativer Schilddrüsenbehandlung (subtotale Strumektomie). Mittelwerte $\pm$ 1 SD. (): Anzahl der Patienten.

	Mg_S	Mg_U	Mg_U/ko	Rel. Proz.
1	1.98 ± 0.17 (22)	1.39 ± 0.14 (22)	1.49 ± 0.14 (22)	75.2
2	2.14 ± 0.10 (8)	1.55 ± 0.10 (8)	1.66 ± 0.14 (8)	77.5
3	2.05 ± 0.10 (12)	1.47 ± 0.17 (11)	1.59 ± 0.17 (11)	77.8
4	1.92 ± 0.14 (7)	1.33 ± 0.10 (7)	1.43 ± 0.14 (7)	74.5
5	2.09 ± 0.17 (16)	1.47 ± 0.14 (16)	1.58 ± 0.14 (16)	76.0

sionen werden zur Prüfung der Nebenschilddrüsenfunktion in Klinik und Tierexperiment angewandt. Unter einer Dosierung von 40 mg/kg/min EDTA werden nach 40 Minuten in der Regel Konzentrationen von 7 mg/100 ml Calcium erreicht.

Abb. 3 demonstriert den T_4 -Verlauf unter den geprüften Substanzen in Abhängigkeit vom jeweiligen Serumcalcium. Es findet sich ein erheblicher T_4 -Anstieg nach EDTA-Zugabe; nach Parathormon und Calciumchlorid jedoch ein T_4 -Abfall. Im physiologisch interessanten Konzentrationsbereich von Calcium hat Calciumgluconat den geringsten Einfluß.

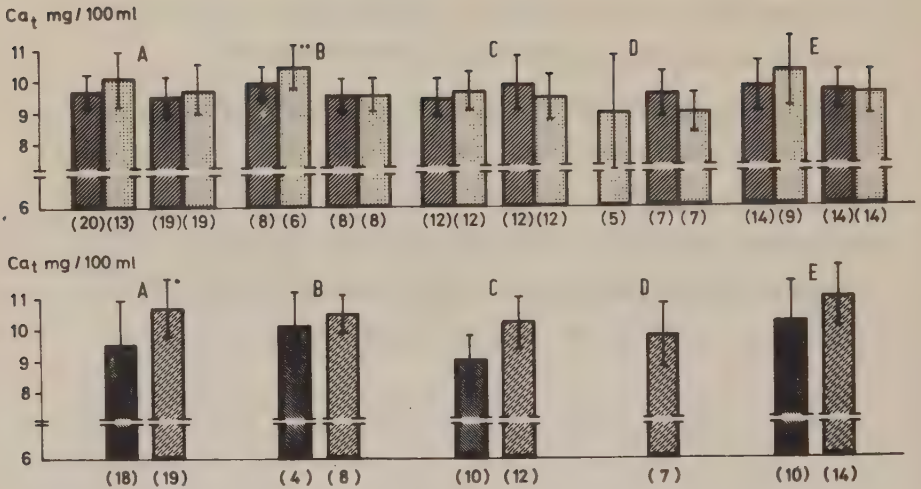


Abbildung 1

Das Serumcalcium vor und nach operativer Schilddrüsenbehandlung

Oberer Teil: auf Gesamtprotein (7.4 g/100 ml) korrigierte Werte.

Unterer Teil: auf Albumin (4.0 g/100 ml) korrigierte Werte.

Gruppeneinteilung siehe Abschnitt Material.

Mittelwerte $\pm$ 1 SD. (): Anzahl der Patienten.

* : $p < 0.05$

** : $p < 0.02$

o : $p < 0.005$

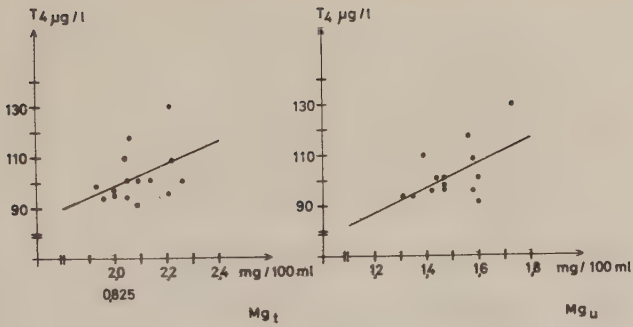


Abbildung 2

Thyroxin (T_4) im Serum in Abhängigkeit von Gesamtmagnesium (Mg_S ; $y = 4.41x + 1.04$; $r = 0.40$; n. s.) und ultrafiltrierbarem Magnesium (Mg_U ; $y = 4.87x + 2.9$; $r = 0.727$; $p = 0.05$) bei Patienten nach subtotaler Schilddrüsenentfernung.

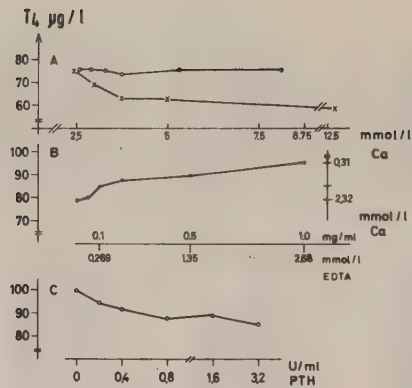


Abbildung 3

T₄-Bestimmung im Serum.

In vitro-Zugabeversuche von Calciumgluconat (○—○) und Calciumchlorid (*—*) (= A), EDTA (= B) und Parathormon (= C). Jeder Kurvenpunkt repräsentiert Mittelwerte aus 3 - 4 Einzelbestimmungen.

VI. DISKUSSION

Mit der vorliegenden Untersuchung waren mehrere Fragestellungen zu beantworten, deren Berücksichtigung im deutschen und m. E. auch im ausländischen Schrifttum bisher unzureichend erschien. Die subtotale Verkleinerung einer für den Stoffwechsel so wichtigen Drüse wie der Schilddrüse konnte eine Reihe von Rückwirkungen auch auf den Elektrolythaushalt haben. Entsprechende Untersuchungen werden durch die innige Verflechtung bzw. Nachbarschaft der Produktionsstätten von Jodhormonen, Calcitonin und Parathormon beträchtlich erschwert. Dies trifft in besonderem Maße für den schilddrüsenerkrankten Patienten mit und ohne medikamentöse Substitution zu.

Folgt man den bisherigen Publikationen, so lassen sich folgende Punkte festhalten: 1. Hyperthyreoidismus kann mit Hypercalciämie, aber auch gleichzeitig mit Hyperparathyreoidismus einhergehen (14, 15, 16, 17). Außerdem müssen auch beim Menschen Beziehungen zwischen der hormonellen Aktivität der Schilddrüse und Veränderungen von Serumcalcium und -magnesium bestehen (positiver oder negativer Rückkoppelungsmechanismus). Zu diesen Punkten gibt es aber bisher keine endgültigen Aussagen bzw. verlässlichen experimentellen Daten, vergleichbar jenen etwa für die Ratte (18). Vollkommen unberücksichtigt blieben außerdem bisher die Wechselbeziehungen zwischen Calcitonin und Schilddrüsenaktivität (3, 19, 20, 21).

Aus klinischen Erwägungen war es zunächst notwendig, opera-

tiv behandelte Patienten mit verlässlichen Methoden (Calcium, Magnesium, Ultrafiltration, Thyroxin) in Abhängigkeit von der präoperativen Stoffwechsellage nachzuuntersuchen. Die Synopsis der Resultate sollte Rückschlüsse gestatten auf zugrundeliegende Ursachen und die Wege aufzeigen, auf welchen operierte Patienten therapeutisch geführt werden können.

1. Serumelektrolyte

Während Na, K und Cl keine nennenswerten Änderungen erfahren, fällt der teilweise erhebliche Abfall des Bikarbonats auf. Dieser Befund ist bei nahezu konstantem Chlorid nicht ohne weiteres erklärbar, jedoch muß vermutet werden, daß die Vollständigkeit des Ionogramms im Serum ein gleichzeitiges Ansteigen von in dieser Untersuchung nicht bestimmten Anionen verlangt. Da das Serumphosphat ebenso konstant blieb (Gruppen 1 und 3, Tabelle 7), muß an einen Anstieg von Sulfationen gedacht werden. Der Bikarbonatabfall ist bei vormals hyperthyreoten Patienten mit am stärksten ausgeprägt (Tabelle 5). Diese Gruppe zeigt postoperativ auch den stärksten Abfall des anorganischen Phosphats (Tabelle 7), womit sich zu bestätigen scheint, daß die Schilddrüsenhormone einen direkten Einfluß auf die Freisetzung von Phosphat haben (Skelett, Parenchymorgane) (22). Da außerdem Serumphosphat einen Teil der Pufferkapazität (bis zu 5 %) (12) übernehmen kann, steht der Abfall des HCO_3 dieser Gruppe (hyperthyreot, am Untersuchungstag keine Medikamente) hierzu in guter Übereinstimmung. Der Zeitraum zwischen prä- und postoperativer Untersuchung ist zu kurz (maximal 5 Jahre), um

exogene Einflüsse (Veränderung der diätetischen Gewohnheiten) alleine für den konstanten Befund des verminderten Bikarbonats verantwortlich zu machen.

Die Störung des Gleichgewichts zwischen Parathormon und Calcitoninaktivität kann am ehesten für das verminderte HCO_3 verantwortlich sein, da ersteres eine tubuläre Schwellenerniedrigung an der Niere auslöst (23) und außerdem die Rückresorption direkt hemmt (24). Dieser Befund müßte als Konsequenz jedoch ein erhöhtes Serumcalcium bei den Patienten zur Voraussetzung haben. Mehrere Befunde aus jüngster Zeit deuten auf eine relative Intoleranz gegenüber exogen zugeführtem Calcium bei athyreoten und hypothyreoten Patienten infolge angeborenen bzw. operationsbedingten Fehlens der Schilddrüse hin (1, 2, 4, 25).

Für die Bewertung des postoperativen Serumcalciums bietet sich nach dem Vorschlag von Dent (26) eine Korrektur auf das aktuelle Serumprotein an, wenn nicht eine Calciumbelastung bzw. zusätzliche Calcitoninbestimmung durchgeführt werden. Ob Serumglobuline überhaupt bzw. unter bestimmten Bedingungen in nennenswertem Umfang eine Bindung mit Calcium eingehen, ist unklar. Ebenso fehlen uns bisher Literaturhinweise für das Zustandekommen überhöhter Globulinwerte nach subtotaler Schilddrüsenentfernung. Der ganz erhebliche Anstieg des Globulins ist in dieser Untersuchung allein verantwortlich für das höhere postoperative Gesamtprotein, während der ebenso konstante Abfall des Serumalbumins allein ausreichen würde, um Calcium in vermindertem Umfang abzubinden. Parathormon soll die Calciumproteinbindung erniedrigen (7) und

eine depressive Wirkung auf die Konzentration von Serumprotein haben (27). Vergleichsweise wenig bekannt ist die Veränderung der Bindungsverhältnisse zwischen Calcium und Protein unter rasch einsetzender Calcitoninwirkung (binnen 30 Minuten).

Auch ohne Kenntnis der tatsächlichen Bindungsverhältnisse (Änderung der Dissoziationskonstante?) zwischen Calcium und Protein erlauben die Ergebnisse die Annahme, daß die Entfernung großer Teile der Schilddrüse bzw. der Bildungsstätte des menschlichen Calcitonins (C-Zellen) zu einer relativen Hypercalciämie führt (Abb. 1). Diese Interpretation wird erheblich gestützt durch den gleichzeitigen Abfall des Serum-bikarbonats. Das eher konstante, jedoch hochnormale Serum-chlorid (Vergleich prä- zu postoperativ) spricht nicht gegen einen Überhang von Parathormon, der für die Konstanz der metabolischen Azidose beim primären Hyperparathyreoidismus verantwortlich gemacht wird (28). Vielmehr muß angenommen werden, daß das präexistente Strumaleiden aller Patienten bereits vor dem Eingriff zu einer Beeinträchtigung der Calcitoninbildung geführt hat mit konsekutiver Entwicklung eines Parathormonüberhangs.

Eine jüngste Studie (13) wies bei Hyperthyreoidismus eine Hypomagnesiämie im Ultrafiltrat und Serum nach. Jene Gruppe mit den höchsten T_4 -Werten in unserer Untersuchung (Gruppe 3, Medikamente am Untersuchungstag) hatte normale Magnesiumbefunde. Der immer wieder vermutete negative Rückkoppelungsmechanismus zwischen Magnesium und Thyroxin (Ratte) ließ sich in unserem Laboratorium weder in einer Voruntersuchung (5),

noch in dieser beweisen. Vielmehr sahen wir in dieser Studie eine angedeutet positive Rückkoppelung bei T_4 -Konzentrationen im hohen Normbereich (Abb. 2). Dieses letztere Ergebnis vermag unsere früheren (5) außerdem zu stützen, daß unter bestimmten in vivo-Bedingungen Magnesium und Calcium die Konzentration des Thyroxins beeinflussen können. Über die Bedeutung der intrazellulären Calciumkonzentration in diesem Zusammenhang sind derzeit Untersuchungen im Gange.

2. In vitro-Beeinflussung von T_4

Abb. 3 beweist eine Interferenz zwischen Proteinrezeptor (thyroxinbindendes Globulin in vivo bzw. α -Globulin in vitro), Ca-Ionen und T_4 . Nach unserem besten Wissen ist es die erste Mitteilung dieser Art, die von erheblichem klinischem Interesse sein muß. Sowohl unter experimentellen, als auch unter klinischen Bedingungen (Hypercalciämie bei Hyperparathyreoidismus und Neoplasien) muß mit einer Beeinflussung der T_4 -Konzentration gerechnet werden. Die Ergebnisse nach EDTA-Zugabe beweisen, daß dem Anion Gluconat nicht die Bedeutung zukommen kann wie den freien Ca-Ionen, wenn zusätzliche Komplexbildung einen T_4 -Anstieg nach sich zieht. Die Resultate verbieten außerdem die Bestimmung von T_4 im EDTA-Plasma, einem für radioimmunologische Bestimmungen oft herangezogenen Material. Da sich unter Parathormonzugabe das Serumcalcium nicht verändert, muß zunächst angenommen werden, daß der T_4 -Abfall unter diesem Hormon einem Artefakt (Vehikelwirkung?) entspringt. In weiteren Untersuchungen muß jedoch das letztere Ergebnis getrennt mit humanem PTH und Vehikel alleine überprüft werden. Weitere Studien sind außerdem notwendig über die in vitro-Konkurrenz von T_4 und Magnesium.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

1. Nach subtotaler Entfernung der Schilddrüse kommt es unabhängig von der medikamentösen Substitution zu einem Abfall des Serumbikarbonats. Die tiefsten Werte liegen in der Gruppe der präoperativ hyperthyreoten Patienten (19.4 ± 1.8 mval/100 ml). Serumnatrium, -kalium und -chlorid bleiben konstant.
2. Ebenso kommt es in allen Gruppen, unabhängig von der präoperativen Stoffwechsellage, zum Anstieg des Gesamtproteins im Serum. Dieser ist allein auf den Anstieg der Globuline zurückzuführen, während Serumalbumin bei allen Patienten abfällt.
3. Das postoperative Serumcalcium ist ohne Berücksichtigung des zugehörigen Serumproteins unauffällig. Nach Korrektur der Calciumwerte auf ein Serumalbumin von 4.0 g/100 ml errechnet sich in allen Patientengruppen ein gegenüber dem präoperativen Wert erhöhtes Serumcalcium. Die größten Unterschiede finden sich bei präoperativ euthyreoten Patienten ohne ($p < 0.05$) und bei präoperativ euthyreoten Patienten mit Medikamenteneinnahme ($p < 0.005$) am Untersuchungstag.
4. Zwischen Serummagnesium und Gesamt- T_4 im hohen Normbereich besteht eine schwach ausgeprägte direkte Abhängigkeit ($r = 0.05$; $p < 0.05$).
5. In-vitro-Zugaberversuche von $CaCl_2$, Ca-gluconat, EDTA und Parathormon zeigen, daß im pathophysiologisch wichtigen Bereich bis 20 mg/100 ml Serumcalcium eine Beeinflussung

der T_4 -Konzentration stattfindet. Anwesenheit von Ca-Ionen verringert die T_4 -Konzentration; ihr Fehlen hat erhöhte T_4 -Werte zur Folge. Niedrige T_4 -Werte nach Parathormonzugabe sind wahrscheinlich unspezifischer Natur.

6. Der schilddrüsenoperierte Patient bedarf einer sorgfältigen Überwachung seines Mineralstoffwechsels. Er hat eine hyperparathyreote Stoffwechsellaage, die bei der Beurteilung von Serummineralien und -elektrolyten klinisch von erheblicher Bedeutung ist.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Barlet, J. P., Horm. Metab. Res. 4, 300-303, 1972
2. Pharmakiotis, A. D., Pandos, P., Sfontouris, J., Menegas, G., Koutras, D. A., Malamos, B., Horm. Metab. Res. 3, 197-202, 1971
3. Bakshi, S. N. and Anderson, R. R., Endokrinologie 60, 2, 251-256, 1972
4. Woodhouse, N. J. Y. and Barnes, N. D., Proc. Symp. TCT and O Cells, Heinemann, London, 361, 1967
5. Hahn, W., Med. Diss., Erlangen, 1974
6. Murphy, B. E. P. and Jachan, C., J. Lab. Clin. Med. 66, 151, 1965
7. Schwille, P. O. and Ernsberger, W., Clin. Chim. Acta 38, 379-384, 1972
8. Pybus, J., Clin. Chim. Acta 23, 309, 1968
9. Fiske, C. H. and Subbarow, Y., J. Biol. Chim. 66, 375, 1925
10. Putman, J. M., Clin. Chim. Acta 37, 33, 1972
11. Moore, E. W., Nat. Bur. Stand. Spec. Publ. 316, Washington, D. C., 1969
12. Spiro, H. M., Gastroenterology 39, 544, 1960
13. Piemonte, G., Luisetto, G., Conte, N., Clin. Chim. Acta 45, 261-267, 1973
14. Krane, S. M., Brownwell, G. L., Stanbury, H. C., Corrigan, H., J. Clin. Invest. 42, 874-887, 1956
15. Parfitt, A. M., Dent, C. E., Quarterly J. Med. 34, 154, 1970
16. Twycross, R. G., Marks, V., Brit. Med. J. 2, 701-703, 1970

17. Frame, B., Durham, H. R., Am. J. Med. , 824-828, 1959
18. Humphrey, H. P., Heaton, F. W., J. Endocr. 53, 113-123, 1972
19. Lupulescou, A., J. Endocr. 90, 4, 1046, 1972
20. Wuttke, H., Kessler, F. J., Jungk, Z. ges. exp. Med. 155, 20-31, 1971
21. Czerny, S. N., Chausmer, A. B., Bellavia, J. V., Wallach, J., Endocr. 86, 1337, 1970
22. Perault-Staub, A. M., Staub, J. F., Endocr. 90, 558, 1972
23. Muldowny, F. P., Donohoe, J. F., Carroll, D. V., Powell, D., Freamy, R., Abstr. 5th Annual Meeting, 55
24. Nordin, B. E. C., Clin. Sci. 19, 311- 319, 1960
25. Mazzuoli, G. F., 9th Europ. Symp. Calcified Tissues, Baden/Wien 1972
26. Dent, C. E., Brit. Med. J. 2, 1419, 1962
27. Lloyd, H. M., Rose, G. A., Lancet 2, 1258, 1958
28. Wills, J. Clin. Pathol. 24, 219, 1971

LEBENS LAUF

Ich wurde am 27. November 1947 in Regensburg geboren. Meine Eltern, August und Hildegard Barthelmeß, leben in Sünching (Kreis Regensburg). Am 2. Oktober 1971 heiratete ich Gerd Koch und lebe seither in Erlangen.

Von 1954 - 1958 besuchte ich die Volksschule Taimering (Kreis Regensburg). Von 1958 - 1967 war ich am Von-Müller-Gymnasium Regensburg (Neusprachliches Gymnasium), wo ich am 21. Juli 1967 das Abitur bestand.

Mit dem Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1967/68 an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Hier legte ich auch im Juli 1968 das Vorphysikum und im April 1970 das Physikum ab. Ich habe mein Medizinstudium im Februar 1974 mit dem Staatsexamen abgeschlossen.

Vorliegende Arbeit wurde von mir in der Zeit zwischen Juli 1972 und August 1973 im Laboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik angefertigt.

